Aus der Medizinischen Klinik der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. med. H. H. Bennhold

Das Verhalten des Harnstoffs bei der extrakorporalen Hämodialyse

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
UDO SCHMIDT
aus Eßlingen

1964

7694

Aus der Medizinischen Klinik der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. med. H. H. Bennhold

Das Verhalten des Harnstoffs bei der extrakorporalen Hämodialyse

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
UDO SCHMIDT
aus Eßlingen

Dekan: Professor Dr. Dr. E. Fröhlich

1. Berichterstatter: Dozent Dr. H. P. Missmahl
2. Berichterstatter: Professor Dr. H. H. Bennhold

Fotodruck PRÄZIS · Tübingen

INHALTSVERZEICHNIS

		Seite
Einleitung	.....	1
Methodik	.....	2
Ergebnisse	.....	4
Diskussion der Ergebnisse	.....	13
Zusammenfassung	.....	21
Literaturverzeichnis	.....	22

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547602_0064

EINLEITUNG

Die Behandlung des Harnstoffes, als charakteristischem, stickstoffhaltigen Endprodukt des Eiweißstoffwechsels, im gesunden wie im erkrankten Organismus, tritt uns in klinischen sowie physiologischen Fragestellungen immer wieder erneut entgegen. Im Harnstoff sieht man heute eine im Gegensatz zu den Ammoniumsalzen kaum toxische, chemisch weitgehend indifferente Substanz (Leuthardt[10]), welche eine hohe Löslichkeit und als kleinmolekularer Körper eine Permeabilität besitzt von nahezu gleicher Größe wie Wasser oder Alkohol (Höber[49], Frey & Suter[11]). Vor wenigen Jahrzehnten galt der Harnstoff als weit aktivere Substanz, welcher unter anderem (Quellbarkeit der Kolloide) auch ein entscheidender Einfluß auf den Wasser- und Elektrolytstoffwechsel der lebenden Zelle zugesprochen wurde (Lichtwitz[1], Ellinger[2], Pick & Molitor[3], Becher[4], Nonnenbruch[5], Schade[6]). Als den Ort seiner Bildung spricht man an erster Stelle die Leber an (Abderhalden[7], v. Fürth[8], Trendelenburg[9], Leuthardt[10]). Edlbacher[50] zeigte, daß eine Harnstoffbildung (Krebs & Henseleit[51]) auch in anderen Organen wie Erythrozyten, Nieren u.a. stattfinden kann, ja, daß sie zu einer allgemeinen Eigenschaft der lebenden Zelle werden kann, ganz besonders unter pathologischen Verhältnissen (Pütter[52], Trendelenburg[9], Höber[49], Frey & Suter[11] u.a.).

Über die biologische Wirkung des Harnstoffs herrscht nach wie vor Unklarheit, vielfach ist in ihm kein unnützes Stoffwechselendprodukt gesehen worden (Volhard[12], Sarre[13], Widal[66]). Jedoch sprach man dem Harnstoff normalerweise keine biologische Aktivität zu (Folin & Berglund[14], Strauss[15], Becher[16], Spühler[18], Nonnenbruch[17], Frey & Suter[11], Reubi[19], Sarre[13], Frey & Frey[48]), weil man ihn im Blut wie in den Organen und Sekreten, ausgenommen dem Knochen- und Fettgewebe in ungefähr gleicher Konzentration fand und weil man seinen hohen Permeabilitätsfaktor (Höber[49]) und damit seine Eigenschaft, alle Membrane zu durchdringen kannte.

Uneinheitlich sind die Auffassungen der Harnstoffverteilung im Organismus unter pathologischen Verhältnissen. Hierin gab es schon seit jeher Autoren, welche eine abnormale Abwanderung des Harnstoffs in die Gewebe bei der Urämie beobachteten und aufgrund ihrer experimentellen Arbeiten darüber von einer Harnstoffavidität der Gewebe sprachen (Lichtwitz[1], Beckmann[20], Becher[21], Monakow & Mayer[22, 23], Rohonyi & Lax[24], v. Bruns[25], Nonnen-

bruch[17], Stähler[53]). Während vor allem Autoren der anglo-amerikanischen Literatur (Marshall[26], Marshall & Davis[27], Smith[28, 29]) aber auch sonst im deutschsprachigen Schrifttum (Schöndorff[30], Rosenberg[31], Volhard[32], Becher[16], Reubi[19], Sarre[13] und Frey[33] u.a.) sich aufgrund der oben angeführten biochemischen Eigenschaften des Harnstoffs für eine weitgehend gleichmäßige Verteilung desselben im Organismus auch in der Urämie entschieden haben.

Glaubte man sich noch bis vor wenigen Jahren über den Ausscheidungs modus des Harnstoffs in etwa einig geworden zu sein, so haben jüngste Arbeiten von (Schmidt-Nielsen[34, 35, 36, 37], Berliner[116], Ullrich & Jarausch[38], Cance & Young[39], Frey und Frey[48], Klümper & Ullrich & Hilger[40], Spühler[18], Ullrich[41], Hays & Laudin & Maffly & Leaf[42], Frey[33], Göggel[43] und Heintz[45]) gezeigt, daß der Harnstoff nicht nur glomerulär filtriert wird und dann im Tubulussystem im wechselnden Ausmaße passiv zum Teil rückdiffundiert oder rückresorbiert wird (Cushny[44], van Slyke & Dole[46], Chasis & Smith[47], Reubi[19]), sondern eine aktive Behandlung durch die Tubuluszelle vorwiegend des distalen Abschnittes (Ullrich[41]) erfährt. Es wird aus den Ergebnissen vielfacher Versuche und Beobachtungen dieser Autoren ein Harnstoffsekretion gefordert. Diese Ergebnisse, die immer mehr an Wahrscheinlichkeit gewinnen, besagen, daß der Harnstoff nicht nur eine passive Behandlung durch die Zelle erfährt, sondern daß sich bei seinem Durchtritt durch die Zellmembran (nachgewiesen am tubulären System von Nierengewebsschnitten) energieverbrauchende Prozesse abspielen (Göggel[43]), hierbei muß es sich um aktive Stoffwechselvorgänge handeln.

In Kenntnis dieser Tatsache und unserer Untersuchungen mit der extrakorporalen Hämodialyse haben wir versucht herauszufinden, ob der Harnstoff im menschlichen Organismus einen einheitlichen Verteilungsraum besitzt, das heißt ob ein Unterschied in seiner Verteilung besteht zwischen Patienten mit akutem Nierenversagen und solchen mit jahrelangem chronischen Nierenleiden.

METHODIK

Unsere Untersuchungen erstrecken sich über 75 Dialysen, die insgesamt an 50 Patienten vorgenommen wurden. Wir haben die Patienten nach ihren Anamnesen und ihren klinischen Befunden in zwei Gruppen aufgeteilt. Die

Gruppe A umfaßt Patienten mit akutem Nierenversagen, die Gruppe B Patienten mit chronischer Urämie infolge einer schon seit längerer Zeit vorgeschädigten Niere.

Seit vier Jahren befindet sich an unserer Klinik eine künstliche Niere nach Alwall (ausführliche technische Beschreibung über die Art und Arbeitsweise des Apparates und seine Anwendung in der Klinik findet sich bei Alwall[54, 55], Cottier[57], Reubi[19] u.a.). Wir führen die Dialysebehandlung in derselben Weise durch, wie sie von den oben aufgeführten Autoren gehandhabt wird.

Als Dialysierlösung verwenden wir die ursprünglich von Alwall[54] angegebene Zusammensetzung, eine Lösung, die mit ihren 287 - 291 mOsmol/l etwas hypoton zu sein scheint, aber der effektiven Blutosmolarität entspricht. Der auf einen inneren gegitterten Metallzylinder aufgespannte 20 Meter lange Zellophanschlauch, der von einem gleichen äußeren Metallzylinder abgeplattet gehalten wird, wird mit 1500 ml heparinisiertem Citratblut gefüllt. Seine beiden Enden werden, mit Gummischläuchen versehen, an die jeweiligen in der Arteria radialis und meist in der Vena brachialis liegenden Polyvinylkatheder angeschlossen. Ein konstanter Blutdurchfluß von 170 - 200 ml/Min. wird durch eine am arteriellen Schenkel dazwischen geschaltete Sigmapumpe aufrecht erhalten. Wir kommen meist mit einer einmaligen Gabe von 15000 E. Heparin (Liquemin Roche) aus und unsere Gerinnungszeiten liegen damit über 45 Minuten. Die ersten 10 Dialysen erstreckten sich über eine Zeit von 8 Stunden, wir sind dann auf 6 Stunden herunter gegangen, weil der Erfolg der gleiche blieb. Während der Dialysen wurden zweistündlich Blut aus dem arteriellen Schenkel und wenige ml von der Dialysierlösung entnommen und der Harnstoff im Serum und Wasser nach Kowarski[58] bestimmt. Die Meßwerte aus Serum und Wasser einer jeweiligen Dialyse wurden zeichnerisch zur Darstellung gebracht und in Korrelation zur Blutdurchflußmenge gesetzt.

Es wurde ein Quotient F' aus dem Blutharnstoffabfall und seiner Elimination gebildet $F' = \frac{U}{E}$. Eine größere Anzahl der Quotienten F' aus den einzelnen Dialysen der Patientengruppen A und B wurden einmal zum Blutdurchfluß pro Minute durch den Dialysator, dann zum Blutharnstoffausgangswert und zuletzt zum jeweiligen Körpergewicht in Beziehung gebracht. Der Quotient F' wurde mit dem Körpergewicht des betreffenden Patienten multipliziert und man erhielt damit $F'' = \frac{U \cdot K}{E}$. Die Quotienten F'' sämtlicher Dialysen aus den Gruppen A und B wurden gegen einander statistisch abgegrenzt. Um zufällige Fehler unter den graphischen Darstellung herauszufinden, wurden 6 Dialysen aus Gruppe A und 5 Dialysen aus Gruppe B verändert durchgeführt. Die Behandlungszeiten der 11 Dialysen betrugen 5 Stun-

den und es wurde ein stündlicher Wechsel der Dialysierlösung vorgenommen. Alle 15 Minuten wurde eine Blutprobe arteriell entnommen und halbstündlich eine Wasserprobe aus dem Dialysenbehälter. Aus den jeweiligen Proben wurde der Harnstoff nach Kowarski[58] bestimmt. Die Meßwerte wurden in oben angeführter Weise zur Darstellung gebracht. Ebenfalls ein Quotient F'' aus den einzelnen Dialysen gebildet und wieder statistisch verwertet. Dabei erab sich eine Übereinstimmung mit den oben errechneten Quotienten. Unter dem allgemein vertretenen Gesichtspunkt, daß sich der Blutharnstoff gleichmäßig vor und nach der Dialyse in den einzelnen Kompartments verteilt, wurden die nach Wolf[56] angegebenen Harnstoffverteilungsvolumen der Gruppen A und B einer statistischen Berechnung unterzogen.

ERGEBNISSE

Wie oben ausgeführt, wurde von jeder Hämodialyse das Verhältnis Harnstoffabfall im Blut zu seiner Elimination bezogen auf den jeweiligen Gesamtblutdurchfluß in der Zeiteinheit durch den Dialysator zur Darstellung gebracht.

In den Abbildungen 1 und 2 sind zwei typische Beispiele angeführt, wobei Abbildung 1 die Verhältnisse einer Hämodialyse aus Gruppe A (Patienten mit akutem Nierenversagen) wiedergibt. Die Abbildung 2 zeigt die Darstellung der Verhältnisse einer Hämodialyse eines Patienten der Gruppe B. Alle 75 Hämodialysen ergaben für die beiden Gruppen A und B die beiden Beispielen entsprechenden Kurvenverhältnisse, so daß die anfänglich durchgeführte Aufteilung der Patienten in die Gruppen A und B ihre Berechtigung fand. Wie aus Abbildung 1 hervorgeht, wurde während einer fünfstündigen Dialysierzeit zweimal ein Wechsel der Dialysierlösung in zweistündigem Abstand vorgenommen, während die Abbildung 2 einen stündlichen Wechsel zeigt. Auf die Gesamtmenge der Harnstoffelimination hat diese verschiedenartige Handhabung keinen Einfluß gehabt, wie das aus den 11 Hämodialysen, die unter ganz gleichen Bedingungen durchgeführt wurden, ersichtlich ist. Wir sind zu einem stündlichen Wechsel der Dialysierlösung deshalb übergegangen, um einen maximalen Konzentrationsgradienten für Harnstoff zwischen Blut und Außenflüssigkeit aufrecht zu halten. Alle graphischen Darstellungen weisen auf einen exponentiellen Abfall des Harnstoffs im Blut hin, wie das bei einem immer kleiner werdenden Dialysiergefälle zu fordern ist, wobei sich aus allen Dialysen ein prozentualer Abfall von 43 - 58 % vom jeweiligen Meßwert der Anfangskonzentration her gesehen, errechnen ließ. Ein nennenswerter Unterschied zwischen den Grup-

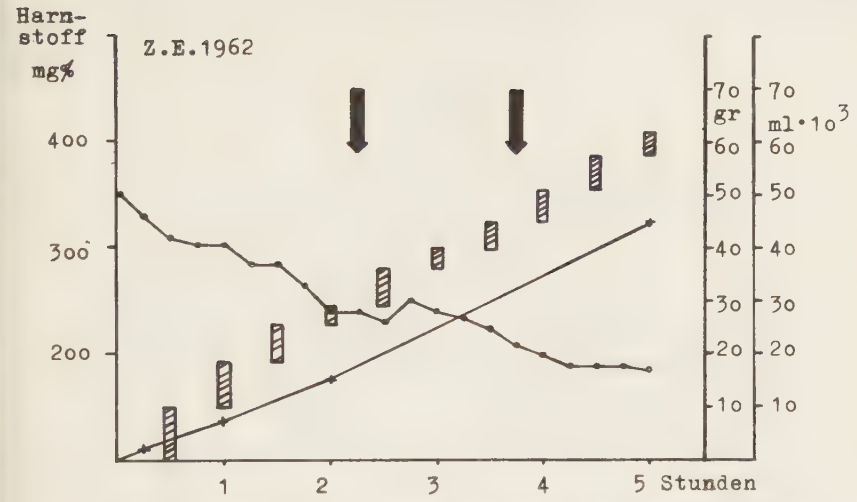


Abb.1:Hämodialyse einer Patientin mit akutem Nierenversagen.
Harnstoffabfall im Serum ⬇Wechsel der Aussenflüssigkeit
Harnstoff in der Aussenflüssigkeit siehe Abb.2

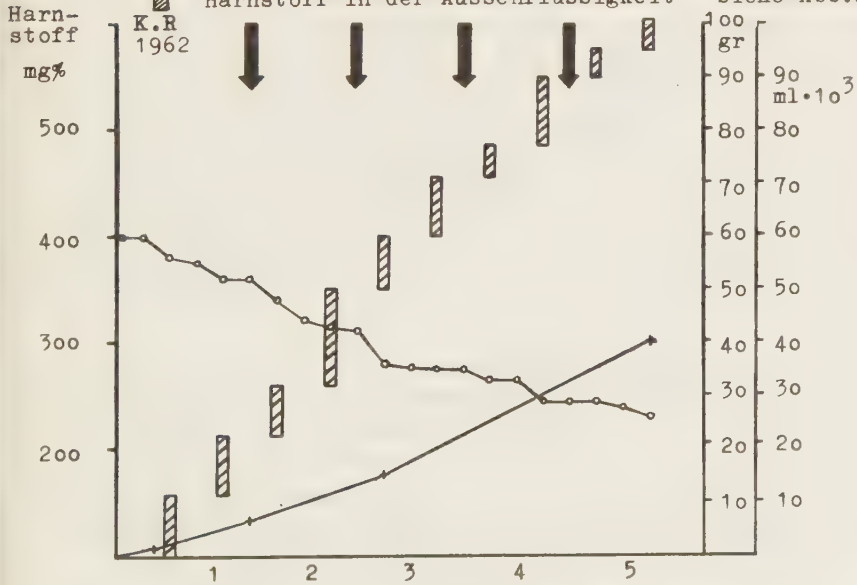


Abb.2:Hämodialyse eines Patienten mit chronischer Glomerulonephritis.
Harnstoffabfall im Serum ⬇Wechsel der Aussenflüssigkeit
Harnstoff in der Aussenflüssigkeit
Blutdurchfluss durch den Dialysator.

pen A und B ist hierbei nicht zu verzeichnen. Die Tabelle 1 gibt die einfachen arithmetischen Mittelwerte des Harnstoffabfalls im Blut wieder.

Tabelle 1

Einfache Mittelwerte des Blutharnstoffabfalls von 75 Dialysen	
Gruppe A	Gruppe B
Akutes Nierenversagen	Chronische Urämie
192 mg	195 mg

Wenn man die Kurven des Harnstoffabfalls im Blut von den 11 Dialysen, bei denen alle 15 Minuten der Harnstoff bestimmt wurde, glättet, d.h. um unterlaufene Meßfehler und andere Ungenauigkeiten auszuschalten alle gemessenen Werte mitteilt, so erhält man einen geradlinigen Blutharnstoffabfall. Man hat nach Beurteilung der einzelnen Kurven allerdings den Eindruck, daß auf eine Phase des steileren Abfalls eine langsamere Phase folgt, es läßt sich aber für den Umkehrpunkt zwischen beiden Phasen keine zeitliche Gesetzmäßigkeit finden, wie das die gemittelte Gerade zeigte. Ein geradliniger Abfall des Harnstoffs im Blut während einer Hämodialyse erscheint demnach sehr wahrscheinlich, jedoch kann ein exponentieller Abfall, wie er von Sarre[67] gefordert wird, aus unseren Werten nicht mit letzter Sicherheit ausgeschlossen werden.

Betrachtet man die Harnstoffelimination der Hämodialysen, so zeichnet sich ein deutlicher Unterschied zwischen der Abbildung 1 und Abbildung 2 ab. In Abbildung 3, die Mittelwerte aus einer Anzahl Dialysen wiedergibt, kommt das zum Ausdruck. Beides Mal findet man einen beinahe geradlinigen Anstieg der Harnstoffmenge in der Dialysierlösung, jedoch sind die Anstiegwinkel von Beginn an signifikant verschieden. Der Abstand beider Geraden voneinander vergrößert sich in der Zeiteinheit proportional.

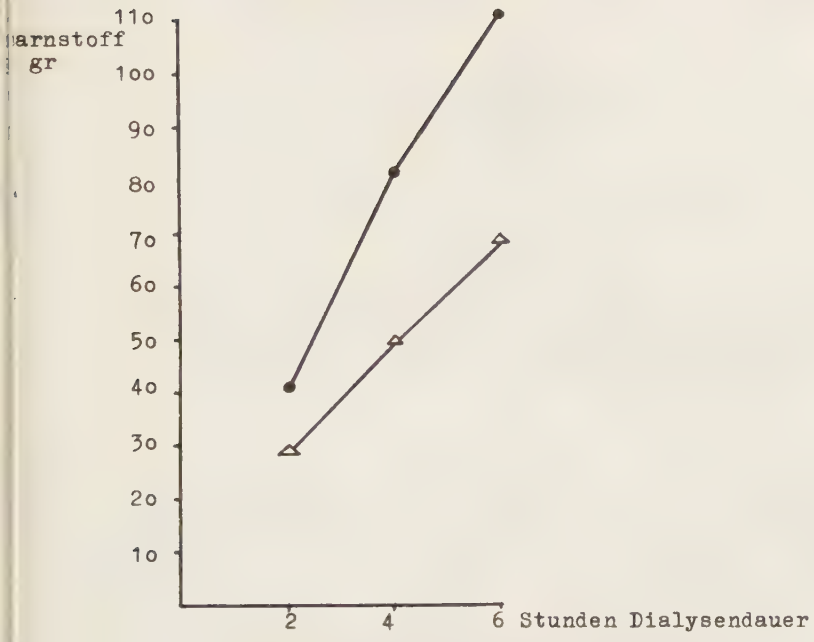


Abb.3: Einfache Mittelwerte der Harnstoffelimination von jeweils 7 Dialysen. Wechsel der Aussenflüssigkeit im Dialysator alle zwei Stunden.
●——● Chronische Urämie
△——△ Akutes Nierenversagen

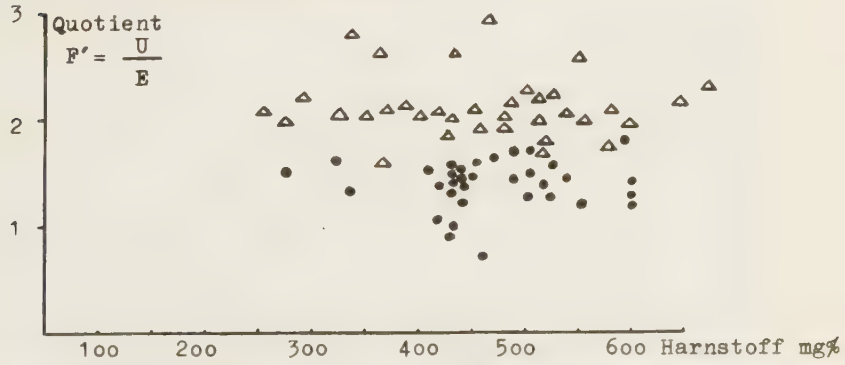


Abb.4: Korrelation des Quotienten F' zur Harnstoffkonzentration im Serum zu Beginn der Dialysen.
●——● Chronische Urämie
△——△ Akutes Nierenversagen

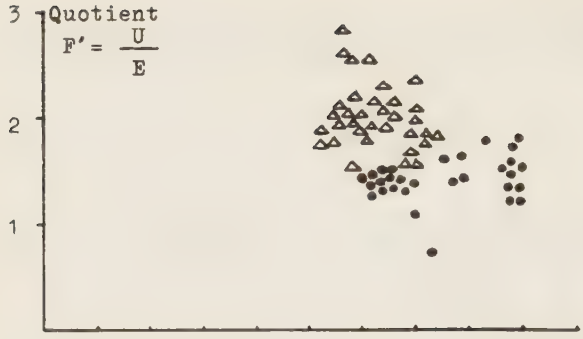
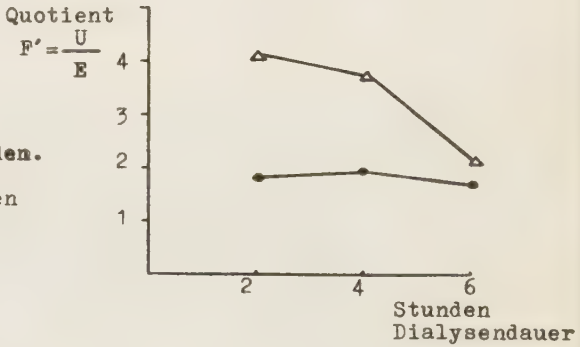


Abb.5:Korrelation des Quotienten F' zum Körpergewicht.
• Chronische Urämie
△ Akutes Nierenversagen

Abb.6:Einfache Mittelwerte der Quotienten F' von jeweils 7 Dialysen.Wechsel der Aussenflüssigkeit alle zwei Stunden.
Chronische Urämie
Akutes Nierenversagen



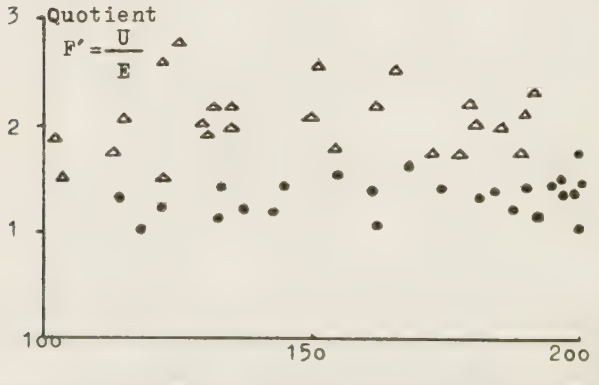


Abb.7:Korrelation des Quotienten F' zum Blutdurchfluss pro Minute durch das Schlauchsystem des Dialysators.
• Chronische Urämie
△ Akutes Nierenversagen

Die Tabelle 2 gibt die Mittelwerte der Harnstoffelimination aller Dialysen wieder.

Tabelle 2

Einfache Mittelwerte der Harnstoffelimination von 75 Dialysen	
Gruppe A Akutes Nierenversagen	Gruppe B Chronische Urämie
59 gr	94 gr

Es erscheint also beim chronisch Nierenkranken während der Hämodialyse über die Hälfte mehr Harnstoff in der Dialysierlösung bezogen auf die Menge dialysierten Harnstoffes beim akut Erkrankten, bei gleichem Blutharnstoffabfall.

Der Quotient $F' = \frac{U}{E}$ gibt die Beziehung Hernstoffabfall im Blut zur Harnstoffelimination in den Dialysierbehälter wieder. In Abbildung 6 kommt die unterschiedliche Größe von F' während sechsstündiger Dialysen zur Darstellung. Es wurden von jeder Gruppe sieben Dialysen ausgewertet. Dabei findet man im Anfang der Dialysen bei Patienten mit akutem Nierenversagen ein großes F', das in der Zeiteinheit bis zum Ende der Dialysen beinahe geradlinig abnimmt. Im Gegensatz dazu ändert sich das wesentlich kleinere F' der chronisch Nierenerkrankten während der Dialysen kaum. Dies besagt, daß im Falle eines akuten Nierenversagens, wobei es in sehr kurzer Zeit zu einem raschen Anstieg von Harnstoff im Blut kam, dieser im Verlauf einer Dialyse in größerem Maße sinkt bezogen auf die Menge Harnstoff, die in der Dialysierlösung erscheint, daher das anfangs große F'. Oder aber beim chronischen Urämiker wird mehr Harnstoff herausdialysiert als dies aus dem zeitlichen Abfall des Blutharnstoffs zu erwarten wäre. Hier müssen andere Harnstoffverteilungsverhältnisse angenommen werden wie im ersten Falle.

Wie aus den Abbildungen 4, 5 und 7 hervorgeht, erwies sich der Quotient F' unabhängig von der jeweiligen Blutharnstoffkonzentration zu Beginn einer Dialyse, dem Körpergewicht und Durchfluß des Blutes pro Minute durch das Schlauchsystem. In Tabelle 3 sind die Mittelwerte der Körpergewichte aller Patienten aufgeführt.

Tabelle 3

Einfache Mittelwerte der Körpergewichte von 50 Patienten	
Gruppe A Akutes Nierenversagen	Gruppe B Chronische Urämie
64 kg	66 kg

Wie man sieht, besteht zwischen den beiden Gruppen kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Körpergewichte.

Um eine statistische Sicherung unserer Ergebnisse zu gewährleisten, multiplizierten wir F' mit dem Körpergewicht der jeweiligen Patienten, errechneten die Mittelwerte x_1 und x_2 aus den zwei Quotientenreihen F'' ($= \frac{U \cdot K}{E}$) und stellten eine Differenz der Mittelwerte mit Hilfe des "t - Test" (Pätau[61]) sicher. Es errechnete sich eine statistisch gut gesicherte Differenz von $p =< 0,001$. Es wurden alle 75 Hämodialysen von 50 Patienten verrechnet. Die Tabelle 4 gibt die unterschiedlichen Größen der Mittelwerte x_1 und x_2 wieder.

Tabelle 4

Einfache Mittelwerte der Quotienten F'' aus 75 Dialysen			
n_1	Gruppe A Akutes Nierenversagen	n_2	Gruppe B Chronische Urämie
37	2,0460	38	1,4200

Dieser signifikante Unterschied der Harnstoffelimination bei gleicher Harnstoffextraktion sichert die Vermutung, daß ein Patient mit vorgeschädigter Niere, bei dem infolgedessen schon längere Zeit eine Retention der Harnfixa

bestanden hat, einen wesentlich anderen Harnstoffverteilungsraum haben muß als ein Patient mit akutem Nierenversagen.

Vergleicht man die errechneten Harnstoffvolumina beider Gruppen miteinander, wobei man von der Voraussetzung ausgeht, daß sich der Harnstoff in den drei Kompartments intrazellulärer, interstitieller und intravasaler Flüssigkeitsraum gleichmäßig und schnell verteilt, eine Annahme, die offenbar nicht zutrifft (s.u.), so findet man für die Gruppe A ein mittleres Harnstoffverteilungsvolumen von 31 Liter und für Gruppe B von 50 Liter. Auch dieser Unterschied ist hoch signifikant, mit $p = < 0,001$ bei 75 Freiheitsgraden zweier Meßreihen. Es sei am Rande vermerkt, daß diese Größen der Harnstoffverteilungsvolumen nur eine Annäherung bedeuten können. Immerhin hätte die Voraussetzung, daß sich der Harnstoff gleichmäßig im gesamten Körperwasser verteilt, d.h. daß die Serumharnstoffkonzentrationen vor und nach der Dialyse als Meßwerte für die Konzentrationen in intrazellulärer, interstitieller und intravasaler Räume zu gelten habe, die rechnerische Folge, daß über 35 % der Patienten mit vorgeschädigter Niere auf einen prozentualen Körperwassergehalt von 90 % und darüber kämen. Eine Größe, die wir bei keinem Patienten mit akutem Nierenversagen errechnen konnten.

Zuletzt sei auf die Tatsache hingewiesen, daß der Harnstoff im Blut in den ersten 3 Tagen nach einer jeweiligen Dialyse beim chronischen Nierenkranken wesentlich flacher ansteigt als bei akuten Nierenversagen. Die Tabelle 5 gibt die Mittelwerte der Harnstoffanstiege der ersten drei Tage nach einer Dialyse wieder.

Tabelle 5

Einfache Mittelwerte des Harnstoffanstiegs			
	1. Tag nach Dialyse	2. Tag	3. Tag
Gruppe A Akutes Nierenversagen	94 mg	64 mg	38 mg
Gruppe B Chronische Urämie	30 mg	56 mg	74 mg

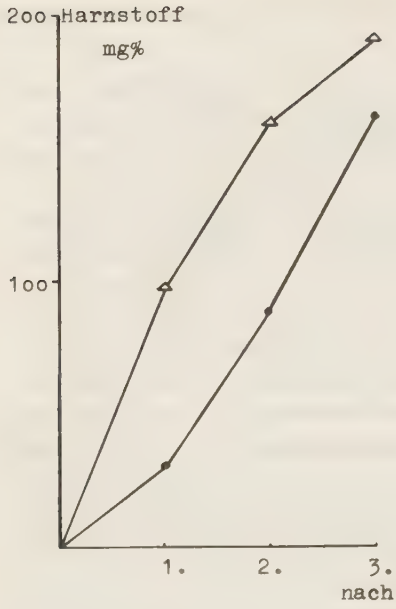


Abb.8: Harnstoffanstieg im Serum in den ersten drei Tagen nach einer Dialyse. Einfache Mittelwerte von 55 Dialysen.
●——● Chronische Urämie
△——△ Akutes Nierenversagen

Keiner der 50 Patienten hatte eine Gesamttagesausscheidung von 1 gr Harnstoff (es wurde die Harnstoffausscheidung durch die Haut, die nach Tusch[68] mit 0,5 gr pro Stunde bei normaler Blutharnstoffkonzentration angegeben wird, nicht mitgerechnet), alle Patienten waren die ersten drei Tage nach den Dialysen noch in der oligurischen Phase. Die zwei Mittelwertreihen des ersten Tages nach den Dialysen sind ebenfalls hoch signifikant unterschieden mit $p = < 0,001$. Aus Abbildung 8 geht hervor, daß der Anstiegswinkel $tg\ \alpha$ des Blutharnstoffs beim akuten Nierenversagen deutlich größer ist als beim chronisch Nierenerkrankten, die Anstiegswinkel der folgenden zwei Tage scheinen sich zu nähern. Man hat den Eindruck, man habe in der oberen Kurve einen exponentiellen Anstieg $y = \log x$, während die untere einer Parabel ähnlich kommt. Sieht man in der Annahme Sarres[13,62], der zwei Gründe für den Wiederanstieg des Harnstoffs einmal in einem vermehrten Zellkatabolismus sieht, zum andern in einer Retention auf eine Konzentrationshöhe, die für das Ingangkommen einer Ausscheidung notwendig ist, tatsächlich eine physiologische Reaktion, so könnte man vermuten, daß sich die Retention beim akuten Nierenversagen weitgehend außerhalb der Zelle abspielt, während sich beim

chronischen Nierenerkrankten dieser Vorgang in einem größeren Raume abspielen muß.

DISKUSSION DER ERGEBNISSE

Wie aus den vorliegenden Abbildungen und Untersuchungen hervorgeht, erscheint bei gleicher Dialysenzeit während der extrakorporalen Dialyse bei Patienten mit chronischer Urämie über 50 % mehr Harnstoff in der Dialysierlösung als beim akuten Nierenversagen. Der Blutharnstoffabfall ist in beiden Fällen derselbe und mit großer Wahrscheinlichkeit linear, d.h. das Dialysiergefälle ist am Ende der Dialyse ebenso groß wie zu Beginn, im Gegensatz zu den in vitro Versuchen von Sarre[70], Sartorius[67], wie das aus den gemittelten Kurven des Blutharnstoffabfalls hervorgeht. Man findet in Parallelismus dazu einen linearen Anstieg der Harnstoffkonzentration in der Dialysierlösung, nach Abbildung 3, nur mit unterschiedlichem Anstiegswinkel tg α. Das besagt, ein Patient mit vorgeschädigter Niere, der sich nach Sarre[13, 67] schon vor der Exacerbation in einer "kompensierten Retention" befand, läßt aus einem unbekannten Raum mehr Harnstoff in die Dialysierlösung hineinfließen als nach dem Blutharnstoffabfall zu erwarten ist. Wir müssen daher bei der chronischen Urämie andere Verhältnisse bezüglich der Harnstoffverteilung fordern als beim akuten Nierenversagen. Ob der Harnstoffverteilungsraum in der chronischen Urämie größer ist, oder aber eine gesteigerte Deponierungsfähigkeit bestimmter Gewebe oder allgemein der Zelle für Harnfixa bzw. Harnstoff vorliegt, darüber herrscht nach wie vor Unklarheit.

Durch Frey[33], Sarre[13] und Stähler[53] wurde wieder erneut auf die Möglichkeit einer gesteigerten Deponierungsfähigkeit von Geweben für Harnstoff in der chronischen Urämie als eine Entlastung für die gestörte Nierenfunktion hingewiesen. Eine Vermutung, die seit jeher ihre Befürworter und Gegner hatte. Schöndorff[30] fand beim Normaltier eine weitgehend gleichmäßige Verteilung des Harnstoffs in Muskel, Herz und Nieren wie im Blut. Dasselbe wiesen Marshall & Davis[27] an nierenkranken Menschen nach.

Rosenberg[31], Leiter[69] und Folin & Berglund[14] sowie andere Autoren kamen durch ihre experimentellen Arbeiten aufgrund der chemo-physikalischen Eigenschaften des Harnstoffs zu gleichen Befunden. Nach Haebler[71] zeigte sich am Dreikammersystem nach Schade[6], einer Anordnung von Zellprotoplasma, Bindegewebe und Blut, welche durch die "dialysierende"

Kapillarmembran und die "osmotische" Zellmembran voneinander getrennt sind, eine gleichmäßige Diffusion des Harnstoffs durch alle drei Räume. Edelmann & Leibmann[65] sowie Mertz[72] betonen aber, daß das Modell die Verhältnisse im Organismus nicht wiedergibt.

Dem gegenüber stehen andere klinische und experimentelle Beobachtungen wie die von Becher[21], der bei nephrektomierten Hunden im Gehirn und Lunge die geringste Harnstoffzunahme sah, während er im Muskel eine erhebliche Deponierung feststellen konnte. Gleiches beobachtete er an menschlichen Leichen, auch hier nahm der Harnstoff in absteigender Reihenfolge Muskel, Herz, Leber und Milz mengenmäßig ab, wobei er auch hier die niedrigsten Konzentrationen in Gehirn und Lunge vorfand. Barat & Helényi[73] teilen Befunde mit, wonach bei akuten Nierenerkrankungen und plötzlichen Verschlimmerungen chronischer Prozesse die prozentuale Erhöhung des Reststickstoffs im Blut die der Gewebe übertrifft, während bei chronischer Urämie mehr Reststickstoff in den Geweben zu finden sei wie Blut. Strauss[15] spricht von einer Seroretention und Histioretention, letztere macht er für die Entstehung und Tönung der klinischen Bilder der Urämie verantwortlich. Nonnenbruch[5, 17, 74, 75, 76] stellte durch eigene Untersuchungen fest, daß sich der Harnstoff im Körper trotz seiner hohen Diffusibilität nicht gleichmäßig verteilt, daher sieht er mit anderen Autoren wie Lichtwitz[77], von Monakow[78], Moare[79], Prüfer[80] und Rybins[81] in der Blutharnstoffkonzentration keinen zuverlässigen Indikator für die Harnstoffretention.

Außerdem fand er eine ungleiche Harnstoffverteilung zwischen Ödem und Blut. Aus Harnstoffbelastungsversuchen schloß er, daß für eine Reststickstoffanreicherung in den Geweben (nach Reubi[19] fallen 80 - 90 % des Reststickstoffs auf den Harnstoff in der Urämie) und Körperflüssigkeiten aktive Prozesse eine Rolle spielen müssen. Nonnenbruch und Mitarb.[82] haben an überlebenden urämischen Muskeln eine erhöhte Permeabilität gefunden, vorwiegend für Kalium (Nonnenbruch[109]), ferner einen vermehrten Gehalt an freier Orthophosphorsäure auf Kosten der relativ fest gebundenen Phosphorsäureester, sie werteten diese Beobachtungen als eine Verschiebung und Herabsetzung der Synthesefähigkeit des Muskels.

Eppinger[83] spricht von einer abnormen Abwanderung des Harnstoffs in die Gewebe bei der Urämie, einer Gewebsavidität für Harnstoff, ähnlich der Albuminurie in die Gewebe. Mark[84] sah bei nephrektomierten Hunden, daß der Harnstoff zunächst im Blutanstieg, dann aber wieder bei einem Teil der Tiere sank trotz geringfügiger konzentrierter Ausscheidung, so daß sich hinterher die Blutkonzentration manchmal nicht von der eines Normaltieres unterschied. Er machte die Vorstellung geltend, daß sich durch eine Nierenver-

kleinerung eine erhebliche Steigerung der Deponierungsfähigkeit für Harnstoff in den Geweben entwickle, der dann nach und nach der verkleinerten Niere zur Ausscheidung angeboten würde. Er spricht ebenfalls von einer Gewebsretention als ein Kompensationsvorgang, allerdings in umgekehrtem Sinne wie Sarre[62] und Widal[66]. Hierdurch soll ein Ansteigen der Blutharnstoffkonzentration auf sehr hohe Werte vermieden werden, die nach ihm für den Organismus schädlich sein muß. Diese Erklärung entspricht der erst kürzlich von Stähler[53] publizierten Ansicht. Er sieht im chronischen Nierenleiden ein anderes Geschehen als beim akuten, wo man in kurzer Zeit oftmals einen extrem hohen Blutharnstoffanstieg beobachten kann analog unserer Beobachtungen in Abb. 8.

Stähler glaubt, Schlackenstoffe seien beim chronisch Nierenerkrankten in den Geweben vermehrt abgelagert, die dann bei weiter bestehender stark eingeschränkten Nierenfunktion vikariirend im Magen-Darmsekret ausgeschieden werden können. Er erklärt damit die Ursache der urämischen Gastritis und Enteriitis, weil nach Frey[33] und Becher[16] der durch die Schleimhäute permeierte Harnstoff in kohlensaures und karbaminsaures Ammoniak umgewandelt wird und somit eine Gewebsreizung hervorruft. In dem Zusammenhang bringt Stähler die Veränderungen des Elektrolythaushaltes mit der Deponierung der Harnfixa in den Geweben in Verbindung. In wieweit dem Harnstoff darin eine entscheidende Rolle zukommt wird aber unterschiedlich beurteilt. Nach Frey[33] nimmt das Kalium in diesem Zusammenhang eine zentrale Stellung im Leben der Zelle ein. Trotzdem der Harnstoff als chemisch indifferenter und nicht dissoziierter kleinmolekularer Körper keine Bindung an irgend welche Substanzen innerhalb oder außerhalb der Zelle erfahren soll, sehen Frey & Suter[11] in ihm ein gewebsfeindliches Stoffwechselendprodukt. Stähler[53] spricht von einer paradoxen Harnstoffreaktion, damit erklärt er das weitere Ansteigen des Blutharnstoffs trotz Ermöglichung einer raschen Ausscheidung der Schlackenstoffe, weil es nach seiner Ansicht dabei zur Mobilisierung des in den Geweben abgelagerten Harnstoffs kommt.

Reubi[19] hat bei gleichem Filtrat im Verlauf chronischer Nephritiden eine weit weniger ausgesprochene Azotämie beobachten können wie bei den akuten Formen. Autoren wie Lavietes[85], Painter[86,87], Ralls[88] und McCance und Mitarb.[89], die versuchten, mit dem leicht diffusiblen Harnstoff Gesamtkörperwasserbestimmungen vorzunehmen, weil sie von der Voraussetzung ausgingen, daß er sich infolge seiner Eigenschaften gleichmäßig und schnell im Gesamtwasserraum des Organismus verteilt, machten Beobachtungen, wonach sich der Harnstoff ungleichmäßig im Organismus verteilen muß. Nach Srikantia und Mitarb.[90] soll die Harnstoffmethode bei Kröperwasser-

bestimmungen wenigstens beim Gesunden zuverlässig sein. Bei chronischer Unterernährung fanden die Autoren jedoch Werte für das Gesamtkörperwasser von 87 - 90 % des Körpergewichts. Das Zustandekommen solch ausgesprochen hoher Werte erklärte Widdowson damit, daß sich eiweißverarmte Gewebe den Harnstoffstickstoff nutzbar machen. Ein Vorgang den Schmidt-Nielsen[35,36] und Mitarb. bei Schafen mehrfach beschrieben haben, und Gärtner[115] und Mitarbeiter bei Ziegen beobachten konnten. Sarre[13] hat wiederholt aufgrund seiner Erfahrungen mit der künstlichen Niere die Vermutung geäußert, daß die Möglichkeit einer höheren Konzentration von Schlackenstoffen im intrazellulären Raum denkbar ist, welche dann bei der Hämodialyse vermehrt ausgewaschen werden. Dieselben Rückschlüsse können wir nach unseren Harnstoffvolumenberechnungen ziehen, wobei diese nach den Ergebnissen nur für die chronische Urämie zutreffen. Ralls[88] machte die Beobachtung, daß die Harnstookonzentration im Erythrozytenwasser größer sei als im Plasmawasser. Diesen Befunden ging Murdaugh[126] mit weiteren Experimenten nach, er fand dabei eine im Mittel um 19 % höhere Harnstoffkonzentration im Erythrozytenwasser als im Plasmawasser und sah, daß dieser Prozentsatz unabhängig von der Plasmaharnstoffkonzentration aufrecht erhalten wurde. Bei Dialyseversuchen war die Harnstoffkonzentration immer auf der Hämoglobinseite größer, so daß er daraus folgerte, daß der gebundene Konzentrationsunterschied durch eine Bindung von Harnstoff an Hämoglobin zustande kommt.

Nach unseren Befunden erhebt sich die Frage, welche Faktoren können noch einen entscheidenden Einfluß auf den Harnstoffverteilungsraum ausüben wenn man sich den Ansichten Freys[33] und Stählers[53] anschließt, die eine in der chronischen Urämie gesteigerte Deponierungsfähigkeit der Gewebe für Schlackenstoffe in Rechnung ziehen? Muß man eine aktive Zelleistung fordern, mit deren Hilfe die Zelle die Möglichkeit hat, sich weitgehend vor den kleinmolekularen Abbausubstanzen wie die Harnfixa zu schützen, die bis heute noch für eine Lähmung des Zellstoffwechsels in einer manifesten Urämie verantwortlich gemacht werden, Frey[33], Reubi[19] und Sarre[13] und andere Autoren? Könnte man nicht unsere Befunde bezüglich der Verschiedenheit in den Harnstoffverteilungsräumen so deuten, daß in der chronischen Urämie durch herabgesetzte Zelleistung, besonders durch veränderte Membranverhältnisse, ein weit größerer Harnstoffverteilungsraum gefunden wird als bei akutem Nierenversagen?

Daß die Körperzellmembran keinen Einfluß auf die Permeation und Verteilung von Harnstoff haben soll, wird man nach den vielen klinischen und experimentellen Arbeiten nicht mehr aufrecht halten können. Bohle[63] wies darauf hin, daß man Ergebnisse aus Ultrafiltrationsversuchen durch künstliche Membrane nicht auf die Glomerulusmembran übertragen dürfe. Nach

ultramikroskopischen Untersuchungen von Sitte[64] paßt sich die Glomerulusmembran in ihrer Permeabilität den jeweiligen Verhältnissen an. Die Zellmembran ist durch ihre aktive Stoffwechselleistung mitverantwortlich für die Schaffung eines Konzentrationsgradienten.

In den vergangenen Jahren hat man wieder erneut auf ein Organ hingewiesen, dessen Parenchym Harnstoff nicht nur aktiv behandelt, sondern ihn stellenweise sehr hoch konzentriert. Schon Marshall und Mitarb.[91] sahen beim Frosch, daß der Harnstoffgehalt der Nieren den des Blutes erheblich übertreffe. Höber[92] machte die gleichen Beobachtungen, auch er fand Harnstoffdepots im Nierenparenchym, glaubte aber an eine chemische Fixierung derselben. Dabei wies er darauf hin, daß der Harnstoff nur im Beisein von Sauerstoff gespeichert werden könne.

Er unterstrich die aktive Tätigkeit der Tubuluszelle indem er eine Sekretion forderte. Seit den Arbeiten von Kuhn und Mitarbeiter[93], Berliner[116], Wirz[94], ferner Ullrich und Mitarb.[41,38] und anderen weiß man, daß die Niere in der äußeren und vor allem in der inneren Markzone zur Papillenspitze hin einen erheblichen Konzentrationsanstieg für Harnstoff und andere Substanzen wie die Jonen mit Hilfe eines Gegenstromprinzips schaffen kann. Weil man sowohl in der Papillenspitze als im ausgeschiedenen Urin die selbe Harnstoffkonzentration fand, was für einen völligen Ausgleich der Harnstoffkonzentration zwischen dem Inhalt der Sammelrohre, der Henleschen Schleifen und der Kapillarschleifen, dem Interstitium und der Parenchymzellen spricht, glaubt Ullrich, daß der Harnstoff nicht aktiv von der Tubuluszelle behandelt wird, sondern die Konzentrierung im Gegenstom längs der gesamten Länge der Sammelrohre stattfindet. Um aber ein Gegenstomprinzip zu erzeugen und aufrecht zu halten, muß ein Einzeleffekt geschaffen werden, ob dieser sekretorischer oder rein passiver Art ist, darüber gibt es keine einheitliche Anschauung. Ullrich[41] diskutiert die Möglichkeit, daß in der inneren Markzone gegenüber der Rinde der Harnstoffraum größer sei und nicht die Konzentration, weil man in Parallele dazu in der äußeren Markzone und vor allem in dem angrenzenden Teil der inneren Zone einen größeren Inulinraum als in der Rinde gefunden hat. Reubi[19] vertritt die Auffassung, daß der Harnstoff und seine Ausscheidung einer aktiven Kontrolle des Tubulussystems entgeht, also die Harnstoffrückresorption ein passiver Diffusionsvorgang während der ganzen tubulären Passage ist. Dem steht die Forderung einer sekretorischen Leistung des tubulären Apparates für Jonen wie für Harnstoff gegenüber, Frey und Frey[48], Gordon & Alving & Kretschmer & Alpert[117], Haymann & Halsted[118], Ellis & Weiss[119], Arkin & Popper[120], Spühler[18], Heidenhain[113] und Pütter[114]. Göggel und Mitarb.[43] stellten an Gewebsschnitten fest, daß nach einer zeit-

lich begrenzten Harnstoffbelastung eine signifikante Abnahme der energiereichen Phosphate ATP und KrP zu beobachten sei. Die Autoren erklären die Befunde so, daß die Ausscheidung von Harnstoff mit energieverbrauchenden Prozessen gekoppelt ist, wobei allerdings im unklaren bleibt, ob es sich um eine Sekretion oder aktiven Rückresorptionsvorgang handelt. Ältere Autoren wie Rhoads und Mitarb.[121] konnten nach Harnstoffbelastung keine Steigerung des Sauerstoffverbrauchs der Niere feststellen trotz zunehmender Plasmakonzentration. Schmidt - Nielsen, O'Dell[95] erklären ihre Befunde mit einer aktiven Rückresorption von Harnstoff in dem dicken aufsteigenden Schleifenschenkel der Henleschen Schleife. Nach Ullrich[41] gibt es Hinweise, daß die dicken aufsteigenden Schleifenschenkel Sitz der aktiven Transportvorgänge sind (Schmidt - Nielsen[34]). Sie liegen in der äußeren Markzone und dort fand man auch einen hohen Sauerstoffverbrauch gegenüber der inneren Zone. Die innere Markzone soll nach Gyorgy[96] und Dickens und Mitarb.[97] über eine erhebliche Glykolyse verfügen.

Darüber hinaus gibt es Hinweise, daß auch hormonelle Einflüsse auf eine gesteuerte Behandlung des Harnstoffs durch die Zellmembran eine Rolle spielen können. Hays und Mitarb.[42] machten auf eine Beobachtung aufmerksam, wonach nach Gaben von ADH in die Harnblase von Kröten nicht nur eine gesteigerte Permeabilität für Wasser, sondern auch für Harnstoff zu finden sei. Nach Berglund[122] ist der Harnstoff ein Mitläufer von Wasser, weil er beim Gesunden eine Beziehung zwischen dem Harnstoffgehalt und dem speziellen Wassergehalt der Organe nachweisen konnte. Ginetzinsky[98] konnte eine Hyaluronidaseausscheidung im Urin nach ADH - Gabe feststellen, die er bei Fehlen des Hormons vermißte. Er glaubt, daß das ADH über eine Aktivierung der hyaluronidasehaltigen Kittsubstanz der Tubuluszellen die Permeabilität variieren kann. Es gibt somit viele Hinweise, daß sich der Harnstoff nicht wahllos überall gleichmäßig verteilt. Frey[33] postuliert, daß für die Parenchymzellen der Organe ähnliche Regeln einer kontrollierten Permeation zu gelten habe, wie für die Tubuluszellen. Nach Opie[99] und vielen anderen Autoren soll es sich beim Wassertransport durch die Zellmembran um einen aktiven Prozeß handeln. Kuhn[100] sieht eine große Ähnlichkeit zwischen Wasser und Harnstoff bezüglich ihrer Beweglichkeiten und Moleküldurchmesser, wonach er vermutet, daß die Membranen, die den aktiven Salz- und Wassertransport bewerkstelligen auch vom Harnstoff genutzt würden, für den keine solche transportaktive Membrane bekannt sind. Man hat Hinweise, wonach es in der Urämie, außer zu Bilanzstörungen im Elektrolyt- und Wasserhaushalt, zu einer Lähmung der Zell-

funktion durch Retention toxisch wirkender Stoffwechselschlacken kommt, Sarre[13], Frey[33], Frey & Suter[11].

Das klinische Bild der Urämie kommt zustande infolge akut einsetzender Anurie oder als chronischer Prozeß durch allmähliches Zugrundegehen des harnverarbeitenden Nierenparenchyms. Zu der Vielfalt des Symptombildes kommt noch ein gesteigerter endogener Eiweißabbau und die daraus resultierende Transmineralisation (Straub), Frey[33], hinzu. Frey & Suter[11] sehen bei krankhaft gestalteter Harnstoffretention Verhältnisse vorliegen, wonach die an zahlreichen Organen bei chronisch Nierenerkrankten zu beobachtenden entzündliche Reaktionen mit der in den Geweben nachweislichen Harnstoffvermehrung in ursächlichem Zusammenhang stehen muß, es kommt also durch Harnstoffretention zu Organminderleistungen (siehe auch Frey[33]). Im allgemeinen sieht man aber im Harnstoff allein nicht das schädigende Agens, obwohl von vielen Autoren hervorgehoben wird, daß der Harnstoff als Endprodukt des Stoffwechsels wie ein Fremdkörper auf die Gewebe wirke. Auch Reubi[19] spricht die Vermutung aus, ob nicht doch toxische Schädigung auf den Zellstoffwechsel durch einen vergrößerten Verteilungsraum für Harnstoff in der Zelle stattfinden kann. Heinze und Gessler[111] fanden bei experimenteller Nierenschädigung einen gegenüber den Kontrollen teilweise signifikanten erhöhten Wassergehalt der Organe, trotz zunehmender Ausscheidung. Sie bringen diesen Befund mit einer gesteigerten Gewebseinschmelzung, die aus der Gewichtsabnahme ersichtlich ist, in Zusammenhang. Die zerfallenden Zellen stellen Wasser und Kalium zur Verfügung. Dabei diskutieren sie, daß eine Verschiebung der Kationen zwischen Zelle und extrazellulärem Raum eine Zellmembranschädigung möglicherweise verursache. Infolgedessen muß es bei einer Zellschädigung zur Herabsetzung der aktiven Transportvorgänge, die für die Schaffung einer Konzentrationsdifferenz entgegen dem passiven Diffusionsgefälle verantwortlich sind, kommen. Die Folge sei eine Verminderung der Konzentrationsdifferenz der Transportvorgänge selbst. Sie lassen es offen, ob die Schädigung von Anfang an alle Zellmembranen gleichermaßen betrifft oder nur den tubulären Apparat, wobei es infolge einer resultierenden Acidose oder anderer toxischen Einflüsse zu einer sekundären Schädigung der übrigen Zellmembranen kommt. Robinson[101] zeigte an Gewebsschnitten die Abhängigkeit der osmolaren Zellfunktion von der Sauerstoffzufuhr, und beobachtete infolgedessen im Sauerstoffmangelzustand eine Volumenzunahme der Gewebszellen durch Wasser. Der selbe Autor[102] und Mudge[103] konnten auch ein Auswandern von Kalium aus der Zelle im Sauerstoffmangelzustand nachweisen. Diese Vorgänge beschrieben Strauss[15], Eppinger[123] und Frey[33]

als eine Transmineralisation. Nach Sarre[13] werden diese Ionenverschiebungen, die mit zu einer Herabsetzung der Zellfunktion führen, durch die urämische Intoxikation verursacht. Diese soll weniger über einen primären Sauerstoffmangel der Gewebe zustande kommen als vielmehr über eine mangelhafte Verwertung des herangeführten Sauerstoffs infolge teilweiser Blockierung intrazellulären enzymatischer Mechanismen. Heymann und Mitarb.[104] beobachteten in der chronischen Urämie eine Herabsetzung des Sauerstoffverbrauches bei normaler Gehirndurchblutung. Hamburger[105] erklärte die verminderte Lebensdauer normaler Erythrozyten bei urämischen Patienten mit der Transmineralisation und einem hohen Serumkaliumgehalt. Nach Frey[33] sollen die aus der gesteigerten Proteolyse hervorgehenden Eiweißfragmente infolge ihres abartigen Abbaues toxisch wirken, indem sie vermehrt in die Gewebe eindringen, das ihnen durch eine gesteigerte Permeabilität, infolge einer aus der Harnstoffretention entstandener Organminderleistung, ermöglicht wird.

Von Bedeutung sind die Untersuchungen an Erythrozyten von Schiano und Mitarb.[108], die in urämische Kaninchen eingebracht wurden. Sie beobachteten eine erhöhte Lysis und verminderte osmotische Resistenz, welche nach Zufuhr von Adenosin, ATP, ADP und AMP reduziert werden konnten. Nach wie vor bestehen unterschiedliche Auffassungen über die Entstehungsursache der nephrogenen Anämie. Nach Reubi[19] ist sie normocytär und normochrom bei fortgeschrittener Urämie auch hämolytischen Charakters und seltener aplastisch. Er sieht die Ursache in Autointoxikation durch Stoffwechselendprodukte. Bock und Mitarb.[124] sehen in dem Serumkreatinin und seiner Höhe der Blutkonzentration einen zuverlässigen Index der toxischen Markschädigung und bedingten Reifungsstörung der Erythrozyten und der damit verbundenen verminderten Lebensdauer. Zu ähnlicher Erklärung gelangte Dittrich[125], der eine Erhöhung der Glukose - 6 - Phosphat Dehydrogenase bei 11 von 12 Patienten mit nephrogener Anämie und dabei eine Fermentzunahme proportional der Retention von harnpflichtigen Substanzen fand. Ältere Autoren brachten die Anämie in Zusammenhang mit einer manifest gewordenen Azotämie.

Zusammenfassend wird man aufgrund unserer Untersuchungen mit der künstlichen Niere sagen können, daß ein signifikanter Unterschied zwischen der Harnstoffverteilung bei Patienten mit akutem Nierenversagen und Patienten mit chronischer Urämie zu finden ist. Ob es sich dabei um unterschiedliche Größen der Harnstoffverteilungsräume handelt, oder um eine gesteigerte Depotwirkung der Gewebe für Harnstoff beim Nierenerkrankten, kann nicht entschieden werden. Man hat den Eindruck, und es gibt eine Fülle von Hinweisen dafür, daß der Patient im akuten Nierenversagen, der verhältnismäßig schnell einer Entlastung durch eine extracorporale Hämodialyse zugeführt wird, so daß sich bei ihm infolgedessen das Vollbild einer manifesten Urämie gar nicht

erst ausgebildet hat, noch die Möglichkeit hat, seine lebenswichtigen Organe weitgehend von einer hohen Harnstoffkonzentration frei zu halten. Das bedeutet aber, daß sich bei ihm die Harnstoffretention vorwiegend außerhalb der Zelle abspielt, wie man das aus der Abbildung 8 ersehen kann. Im anderen Falle, nämlich der chronischen Urämie, muß sich der Harnstoff infolge eines herabgesetzten Zellstoffwechsels im Organismus gleichmäßig und unkontrolliert verteilen, was auch durch die veränderte Permeabilitätsverhältnisse erklärt werden kann. Man hätte demnach bei akutem Nierenversagen eine Harnstoffbewegung vom Zellineren nach außen dagegen beim chronisch Nierenerkrankten, der das Symptomenbild einer manifesten Urämie bietet, fände eine Bewegung im umgekehrten Sinne statt. Das spräche für einen größeren Harnstoffverteilungsraum in der chronischen Urämie. Die andere Möglichkeit liegt in einer erhöhten Deponierungsfähigkeit der Gewebe für Harnstoff in der chronischen Urämie, das würde bedeuten, daß der Harnstoff im Zellinnern eine Bindung in irgendeiner Form erfahren muß. Als gesichert kann gelten, daß sich der Harnstoff nicht gleichmäßig im Organismus verteilt vor allem aber unter krankhaften Verhältnissen. Dabei unterliegt er wahrscheinlich aktiven Zellmechanismen, die einen Einfluß auf seine Permeation und Verteilung haben. In wieweit der Harnstoff für den Zellkatabolismus in einer manifest gewordenen Urämie verantwortlich zu machen ist, wird man noch nicht sagen können. Möglicherweise kommt für das Bild der manifesten Urämie das nicht Übereinstimmen mehrerer Faktoren in Frage. Dies führt zur Zerstörung des "Milieu intérieur" nach Claude Bernard. Damit können dann bestimmte kleinmolekurare Körper, die aus einem gesteigerten Gewebskatabolismus kommen, für den Zellstoffwechsel schädlich werden.

ZUSAMMENFASSUNG

Es wurden aus 75 Hämodialysen von 50 Patienten, die wir in zwei Gruppen: akutes Nierenversagen und chronische Urämie aufteilten, ein Faktor $F'' = \frac{U \cdot K}{E}$ gebildet. Die Faktorenreihen beider Gruppen wurden statistisch gegen einander abgesichert und die hohe Signifikanz auf unterschiedliche Harnstoffverteilungsräume zurückgeführt.

LITERATURVERZEICHNIS

1 Lichtwitz
Ebenda Bd. 65, 1911, 128

2 Ellinger
Klin. Wschr. Jg. 1, Bd. 6. 249, 1922

3 Pick & Molitor
Wien. klin. Wschr. Bd. 17, 389. 1922

4 Becher
E. Ztrbl. f. inn. Med. Bd. 14 u. 15. 1924

5 Nonnenbruch
W. Ergeb. d. inn. Med. u. Kinderheilkunde. Bd. 26, 120. 1924

6 Schade & Mitarb.
Ztschr. f. klin. Med. Bd. 96, 1923

7 Abderhalden
Lehrb. d. physiol. Chemie. 1923

8 Fürth v.
Lehrb. d. physiol. Chemie. 1927

9 Trendelenburg
Heffters Hdb. d. Pharmakol. 1923

10 Leuthardt, F.
Lehrb. d. physiol. Chemie, 1957

11 Frey & Suter
Hdb. d. inn. Med. 1951

12 Volhard, F.
Sparsame Krankenpflege

13 Sarre, H.
Nierenkrankheiten 1959

14 Folin & Berglund
J.of biolog.Chem. 51,395. 1922

15 Strauss, H.
Die Nephritiden 1926

16 Becher, E.
Nierenkrankheiten, I.Bd. 1944

17 Nonnenbruch, W.
Die doppelseitigen Nierenkrankheiten 1949

18 Spühler, O.
Zur Physio-Pathologie der Niere 1946

19 Reubi, F.
Nierenkrankheiten 1960

20 Beckmann
Ztschr.f.d.ges.exp. Med. Bd. 51,333. 1926

21 Becher, E.
Dt.Arch.f.klin. Med. Bd. 128,129

22 Monakow & Mayer
Dt.Arch.f.klin. Med. Bd. 128 1922

23 Monakow & Mayer
Schweiz.Arch.f.neurol. u. psych. Med. Bd.6 1922

24 Rohonyi & Lax
Ztschr.f.klin. Med. Bd.93 1922

25 Bruns v.
Verh.d. inn.Kongr.z.Warschau 1916

26 Marshall, E.K. jun.
The secretion of urine. J.Physiol.Rev. 1926

27 Marshall, E.K. jun. & Davis
J.of biolog.Chem. 1914

28 Smith, H.
The kidney, Oxford University Press 1951

29 Smith, H.
Principels of Renal Physiology, Oxford University Press 1957

30 Schöndorff
Pflüg.Arch. Bd.74,1899

31 Rosenberg, M.
Arch.f.experimentelle Path.u.Pharmak. Bd.86, 1920

32 Volhard, F.
Hdb.d.inn. Med. 1936

33 Frey, J.
in Heilmeyer: Lehrb.d.Path.Physiol. 1960

34 Schmidt - Nielsen, B.
Nierensymposoin : aktiver Ionentransport u. Lokalisation d. Stoff-transportes i.d. Niere 1959

35 Schmidt - Nielsen, B.
B. Am.J.Physiol. 181,131 - 139 1956

36 Schmidt - Nielsen, B., Murdaugh, H.v., Osaki, H., O'Dell, Roberta:
Fed.Proc. 16,113 1957

37 Schmidt - Nielsen, B.
Physiol.Rev.38,139 - 168. 1958

38 Ullrich, K.J., Jarausch, K.H.
Pflüg.Arch. Bd.262, 1956

39 McCance, R.A., Young, W.T.
J.Physiol. 104 1945

40 Klümper, J.D., Ullrich, K.J., Hilger, H.H.
Pflüg.Arch. 267 1958

41 Ullrich, K.J.
das Nierenmark, Erg.d.Physiol. 50 1959

42 Hays, Laudin, Maffly, Leaf
Zit.n.Ullrich,K.J. das Nierenmark 1959

43 Göggel, K.H., Hierholzer, G. u. Frey, J.
Pflüg.Arch.274,3 1962

44 Cushny
Die Absonderung des Harns. Zit.n. Frey & Suter, Hdb.d.inn.Med.1951

45 Heintz, R., Görlitz, F. u. Schneider, E.
Klin.Wschr. 34, 1956

46 Slyke van, D.D. & Dole, V.P.
Am.J.Physiol. 1946

47 Chasis, H. & Smith, H.
J.clin.Investig. 17, 1938

48 E. & J. Frey
Die Funktion der gesunden und kranken Niere 1950

49 Höber
Resorption, Lymphbildung, Sekretion. Physik.Chemie d.Zellen u. Gewebe 1926

50 Edlbacher
Ztschr.Physiol.Chemie 120,71 1922; 127,186 1927; 131,176 1927

51 Krebs & Henseleit
Ztschr.Physiol.Chemie 210,33 1932

52 Pütter
Die Dreidrüsentheorie der Harnbereitung 1926

53 Stähler, W.
Lehrb.d.Urologie, Bd.2 1959

54 Alwall, N., Narviit, L.
Acta med. scand. 128,317 1947

55 Alwall, N.
Die aktive Therapie der Niereninsuffizienz Dt.Med.Wschr.1958

56 Wolf
Zit.n.Thölen,H. Mod.Probl.Paediat.6,1960

57 Cottier, P., Reibi, F., Hiltbold, P.
Helvet.med.Acta 24,514 1957

58 Hallmann, L.
Klin. Chemie u. Mikroskopie 1954

59 Sartorius, H.
in III. Freiburger Symposion / Nierensekretion. Herg.J.Frey 1955

60 Sartorius, H.
Akutes Nierenversagen, I. Sympo. d. Nephrolog.Ges.Freiburg 1961

61 Pätau, K.
Biol.Zentr.Bl. 1943

62 Sarre, H. u. Mitarb.
Dt.Med.Wschr.82 Nr.26,1957

63 Bohle, A.
Arch.f.ges.exp.Med. 135,5 1962

64 Sitte
Zit.n.Bohle, Arch.f.ges.exp.Med. 1962

65 Edelmann, J.S., Leibmann, J.
Am.J.Med.27,256 159

66 Widal
Zit.n. Sarre Dt.Med.Wschr.81 1956

67 Sartorius, H.
Dt. Med. Wschr. 82 Nr. 24 1957

68 Tusch
Wien. klin. Wschr. 1954

69 Leiter, L.
Ref. im Centralbl. f. g. ges. inn. Med. Bd. 22

70 Sarre, H.
Münch. Med. Wschr. 1954

71 Häbler
Physikochem. Med. Monographie Dresden 1939

72 Mertz, D.P.
Die extrazelluläre Flüssigkeit 1962

73 Barât & Helényi
Dt. Arch. f. klin. Med. Bd. 138 1922

74 Nonnenbruch, W.
Münch. Med. Wschr. 1921

75 Nonnenbruch, W.
Ztschr. f. d. ges. experim. Med. 1922

76 Nonenbruch, W.
Neue dt. Klin. 1933

77 Lichtwitz
Klin. Chemie, Berlin 1930

78 Monakow, v.
Dt. Arch. f. klin. Med. 1914

79 Moare,
J. of biol. Chemie 1931

80 Prüfer
Ztschr.f.klin.Med. 1931

81 Rybins
Arch.f.intern.Med. 1922

82 Nonnenbruch, W. u. Mitarb.
Arch.f.exp.Path. 1934

83 Eppinger
Zur Path. u. Therapie d. menschl. Ödems 1917

84 Mark, R.E.
Arch.f.exp.Patholog. u. Pharmakolog. 137, 1928

85 Lavietes, P.H. , Bourdillon, J., Peters, J.P.
J.clin.Investig. 14, 1935

86 Painter, E.E.
Am.J. of Physiolog. 1936

87 Painter, E.E.
Am. J. of Physiolog. 1940

88 Ralls, J.O.
J.Biol. Chemie 1943

89 McCance, R.A., Widdowson, E.M.
Proc.Roy.Soc.London Biol.Sc. 1951

90 Srikantia, S.G., Coplan, C., Mysore, M.B. Madras, M.D.
Lancet 23, 1957

91 Marshall & Crane
Am.J. of Physiol. 1924

92 Höber
Pflüg.Arch. 1930

93 Kuhn, W.
Klin.Wschr. 1959

Hargitay, B., Kuhn, W.
Ztschr.f.Elektrochem. 55, 1951

94 Wirz, H., Hargitay, B., Kuhn, W.
Helvet.physiolog.pharmakol.Acta 1951

95 Schmidt-Nielsen, B., O'Dell, R.
Am.J. of Physiolog. 1959

96 György, F., Keller, W. und Brehme, Th.
Biochem.Ztbl. "Nierenstoffwechsel u. Nierenentwicklung" 1928

97 Dickens, F. & Weil-Malherbe, H.
Biochem.J. 1936

98 Ginetzinsky, A.G.
Zit.n.Ullrich, Ergebnisse d.Physiol. 1959

99 Opie, E.L.
J.exp.Med. 1949

100 Kuhn, W.
in glomäruläre u. tubuläre Nierenerkrankungen, Würzburger Symposion 1960

101 Robinson, J.R. & McCance, R.A.
Am.Rev.Physiol. 1952

102 Robinson, J.R.
Biolog. Rev. 1953

103 Mudge, G.H.
Am.J. Physiol. 1953

104 Haymann, A., Patterson, J.L. jun. & Jones jun. R.V.
Circulation 3, 1951

105 Hamburger, J. u. Mitarb.
Sem. Hôp. Paris 1954

106 Reubi, F.
in Glomoruläre u. tubuläre Nierenerkrankungen, Würzburger Symposion 1960

107 Lichtwitz
Praxis der Nierenkrankheiten. Berlin 1926

108 Schiano, S. Gombos, G.
Ztschr. f. d. ges. exper. Md. 1960

109 Nonnenbruch, W.
Med. Klinik 1928 12. Jg. Bd. 24

110 Frerichs, Claude Bernard, Richet, Bouchard
Zit. n. Frey & Suter 1951

111 Heinze, V., Gessler, U.
Ztschr. f. ges. exp. Med. 135, 1961

112 Wilson
Land. med. Gaz. 1833

113 Haidenhain
Zit. n. Frey & Suter 1951

114 Pütter
Die Dreidrüsentheorie der Harnbereitung, Berlin 1926

115 Gärtner, K., Decker, P. Hill, H.
Pflüg. Arch. 274, 3 1962

116 Berlinger, R. W. Levinsky, N. G. Davidson, D. G., Eden, M.
Am. J. Med. 24 158

117 Gordon, W., Alving, A. S., Kretschmer, N. R., Alpert, L.
Am. J. of Physiol. 1937

118 Haymann, J.M., Halstedt, J.A., Seyler, L.E.
J.clin.Investig. 12, 1933

119 Ellis, L.B. u. Weiss. S.
Am.J.Med. 1933

120 Arkin, A. & Popper, H.
Arch. int.Med. 65, 1940

121 Rhoads, van Slyke, Miller & Alving
zit.n. Frey & Suter 1951

122 Berglund
J.am.Med.Assoc. 79 1922

123 Eppinger
Ztschr.klin.Med. 133 1938

124 Bock, H.E., Nieth, H., Solth, K.
Dt.Med.Wschr. 87, 1962

125 Dittrich v., P.
Klin. Wschr. 40, 1962

126 Murdaugh, H.V. jun., Doyle, E.M.
"Effect of hämoglobin on erythrocyte urea concentration", J.Lap.clin.
Med. 57, 1961

LEBENSLAUF

Am 20. Oktober 1936 wurde ich, Udo Schmidt, als zweiter Sohn des Lehrers Herrmann Schmidt und seiner Ehefrau Ruth geborene Gehr in Esslingen am Neckar geboren.

Von 1943 an besuchte ich vier Jahre die Volksschule und weitere vier Jahre das Kepler-Gymnasium in Tübingen. Nach einem halben Jahr in der Urspring-Schule bei Schelklingen trat ich 1951 in das Internat des ev. kirchl. Gymnasiums Michelbach an der Bilz ein und legte dort im Frühjahr 1956 die Reifeprüfung ab. Im selben Jahr begann ich in Tübingen mit dem Medizinstudium, dessen vorklinischer Teil ich 1958 mit der ärztlichen Vorprüfung abschloß. Das Sommersemester 1959 studierte ich an der Kieler Universität, kam anschließend wieder nach Tübingen zurück und legte 1961 das ärztliche Staatsexamen ab.

Zunächst blieb ich 6 Monate in der Medizinischen Universitätsklinik in Tübingen, um die vorgeschriebene Medizinalassistentenzeit abzuleisten. Hinterher 2 Monate Staatliches Gesundheitsamt, dann 4 Monate Chirurgie in der Chirurgischen Universitätsklinik Tübingen. 4 Monate ging ich auf die Innere Abteilung des Kreiskrankenhauses Tuttlingen, anschließend wieder nach Tübingen in die Universitäts-Frauenklinik.

Seit Januar 1964 bin ich als Medizinalassistent für 4 Monate im Hygiene-Institut angestellt.